



TITLE:

前立腺癌に対するEstramustine phosphate disodium(Estracyt)の治療効果について --臨床成績とヌードマウス移植腫瘍に対する抗腫瘍効果の検討--

AUTHOR(S):

岡田, 謙一郎; 山内, 民男; 神波, 照夫; 吉田, 修

CITATION:

岡田, 謙一郎 ...[et al]. 前立腺癌に対するEstramustine phosphate disodium(Estracyt)の治療効果について --臨床成績とヌードマウス移植腫瘍に対する抗腫瘍効果の検討--. 泌尿器科紀要 1981, 27(5): 565-575

ISSUE DATE:

1981-05

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/122880>

RIGHT:

前立腺癌に対する Estramustine phosphate disodium (Estracyt) の治療効果について

—臨床成績とヌードマウス移植腫瘍に対する抗腫瘍効果の検討—

京都大学医学部泌尿器科学教室（主任：吉田 修教授）

岡 田 謙 一 郎
山 内 民 男
神 波 照 夫*
吉 田 修

STUDY ON EFFECTIVENESS OF ESTRAMUSTINE PHOSPHATE DISODIUM (ESTRCYT) FOR CARCINOMA OF THE PROSTATE

Kenichiro OKADA, Tamio YAMAUCHI,
Teruo KŌNAMI and Osamu YOSHIDA

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University, Kyoto

(Director: Prof. Osamu Yoshida)

Effectiveness of Estracyt for carcinoma of the prostate was studied both clinically and experimentally.

The drug was administrated to 13 patients, 4 untreated and 9 relapsed cases from the previous endocrine manipulation. All of the former (100%) and 2 of the latter cases (22%), i.e. 6 of 13 cases (46%) in total, responded well to this therapy.

It may be postulated that effect of Estracyt depends not only on estrogenic but also on cytotoxic activity as well, judged from marked degenerative figures on histological examination of the biopsy specimen, which has never been experienced through routine estrogen therapy.

Although Estracyt did not show a significant reduction of the tumor size in nude mice, which had been obtained by injection of cultured cells established from a human prostatic cancer tissue, remarkable degeneration was observed on histological examination.

は じ め に

前立腺癌の治療は、根治手術の対象となるべき stage A, B の早期癌が少なく、大部分の症例がこれまで内分泌療法に委ねられてきた。除手術および合成 estrogen 製剤投与に代表される内分泌療法が確かに有効であり、劇的な効果をみることも稀でなく、前立腺癌治療の歴史的過程で大きな役割を果たしてきたことはまぎれもない事実である。しかし、近年この治療に対する抵抗例や再燃例の実態が次第に明らかにされ、さ

らに estrogen 製剤による循環器系への障害が相次いで報告されるなど、その限界が広く認識されるに至り、内分泌療法にあまりに依存してきたこれまでの前立腺癌治療に対する反省と転換の機運が急速に高まってきた。

このような状況のもとで、1977年頃からスエーデン Leo 社において、内分泌療法と化学療法とを併施しかつ両者の副作用の軽減を計るべく製剤の研究がすすめられ、estradiol と nitrogen mustard の結合化合物である estramustine phosphate disodium (Estracyt)

* 現 滋賀医科大学泌尿器科学教室（主任：友吉唯夫教授）

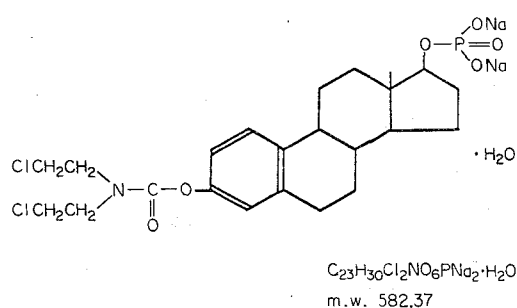


Fig. 1. Estracyt の構造式

が開発された (Fig. 1)。本剤を用いての臨床試験はすでに広く施行され、多くの報告が寄せられているが、初回治療症例に対する優れた治療成績とともに内分泌療法再燃例に対してもその効果が期待されている^{1,2)}。今回われわれは、少数例ではあるが初回症例および内分泌療法抵抗・再燃例において本剤の臨床効果を検討したのでその成績を報告し、ヌードマウス移植前立腺腫瘍に対する本剤の抗腫瘍効果を検討したので、併せてその結果を述べる。

薬 剤

本剤は上記の化学構造式を有し、一般名は estramustine phosphate disodium, 化学名を estra-1,3,5(10)-triene- 3, 17 β -diol, 3-N-[bis-(2-chloroethyl)]carbamate-17-disodium phosphate という (Fig. 1)。

臨床試験に使用した製剤はカプセル剤であり、1カプセル中に Na_2 塩として 156.7 mg, estramustine phosphate として 140 mg を含有する。

I. 臨床試験結果

1. 症例と治療方法

1977年9月より1978年12月までの間に、京大病院泌尿器科において初めて治療の開始された4例（初回治療例）、および内分泌療法に再燃または抵抗を示す9

例（既治療例）の計13例の前立腺癌患者を対象とした。

患者の内訳は Table 1, 2 に示すとおりで、年齢は初回治療例で53～75歳（平均68歳）、既治療例で63～82歳（平均71歳）におよぶ (Table 1, 2)。clinical stage は、初回治療例で1例の stage D を除く3例が stage C であるのに対し、既治療例では2例の stage C を除く残り7例がすべて stage D と必然的に進行例が多くなる。

また、Estracyt 投与開始前の前立腺生検による組織学的検索では、初回治療例では全例管腔型腺癌（高～中分化型腺癌、以下同じ）であるが、既治療例9例のうち少なくとも4例は低～未分化型腺癌の所見を示した。

合併症とくに心血管系の病変の有無についてみると、初回治療例では発作性頻脈をときにきたす1例はあったが精査により器質的病変は否定されたのに対し、既治療例では先行する estrogen 治療との因果関係は不明であるが5例の高血圧あるいは動脈硬化性病変がみられた。このように、両群間には病期、組織型、合併症の頻度などについて背景因子に少なからず相違を認めた。

なお、既治療群の先行治療の内訳は、全例に合成 estrogen 製剤の投与が行なわれているほか、うち5例には除手術が併施されていた。放射線治療は術中照射、体外照射各1例計2例に施行されたが十分な効果がえられなかった。その他1例において抗腫瘍剤が併用されたが、副作用などのためごく短期間の使用の後中止された。これら既治療群の内分泌療法の施行期間は、6カ月未満4例、1～2年3例、2年以上2例であり、したがって、再燃例は大部分が2年未満にみられたことになる。

薬剤の投与方法は原則として初回治療例で Estracyt 1日4カプセル (estramustine phosphate として 560

Table 1. Estracyt による初回治療4例の内訳

№	患者氏名	年齢	Stage	合併症	生組織像	用量	治療期間	併用治療	備考
1.	H. H	72	C	—	管腔型腺癌	560mg/day	9ヶ月	—*	*浮腫、消化器障害に対し、利尿剤、胃腸薬併用
2.	G. K	70	C	発作性頻脈	管腔型腺癌	560mg/day	96日	—	
3.	T. N	53	D	—	管腔型腺癌	560mg/day	90日	除手術 (治療開始26日目)	
4.	K. T	75	C	—	管腔型腺癌	560mg/day	90日	—*	*消化器障害に対し胃腸薬併用

Table 2. 既治療9例に対する Estracyt 治療の内訳

症 例	患者 氏名	年令	Stage	合併症	生 組 織 像	治 療 歴	用 量	治 療 期 間	併 用 治 療	備 考
1.	F.H	75	D	高血圧 左無機能腎	未分化型 腺癌	除瘤術, Honvan 300mg/day×108 日, 下肢浮腫, 疼痛の改善は不十分	840 mg/day	99日	—*	*合併症治療薬 併用
2.	M.A	74	C	尿道狭窄	未分化型 腺癌	除瘤術, Honvan 200~300mg/day ×8年間, 途中照射 6000rad, 再燃傾向を認む	840 mg/day	105日	尿道ブジー	
3.	K.G	65	C	—	未分化型腺癌 +管腔型腺癌	術中照射 2800 rad後Hexron 6-30 mg/day×1年3ヶ月, 再燃傾向を認 む	840 mg/day	105日	—	
4.	S.J	74	D	高血圧	管腔型 腺癌	除瘤術, TUR+CMA 100mg/day× 1年6ヶ月, Hexron 30mg×40日, 再燃傾向を認む	840 mg/day	276日	—*	*合併症治療薬 併用
5.	K.M	82	D	脳萎縮 尿道狭窄	未分化型 腺癌	Honvan 500mg/day(iv)×5日, 250 mg/day(iv)×10日, 300mg/day(po)× 11日, ホルモン抵抗性(+), 無効症例	840 mg/day 420 mg/day	38日 14日	—	来院せず途中中 止
6.	O.M	73	D	—	管腔型 腺癌	Hexron 60mg/day×49日, Honvan 600mg/day×32日, 除瘤術, Honvan 300mg/day×102日, 効果不十分	840 mg/day	25日	—	副作用(食思不 振)中止
7.	Y.M	69	D	高血圧	腺癌	除瘤術, Hexron 30mg/day, Honvan 300mg/day×665日, 再燃傾向を認む	840 mg/day	56日	—*	*合併症治療薬 併用, 死亡, 途中中止
8.	K.T	63	D	高血圧	腺癌	Honvan 300mg/day×2年, FT- 207 800mg/day×6日, NCS 2000u/day ×6日, 抵抗性発現効果減弱	420 mg/day	14日	—	副作用(食思不 振)中止
9.	O.A	65	D	—	腺癌	Honvan 300mg/day×37日, Hexron 60mg/day×78日, 効果不十分	420 mg/day	36日	5-FU 200mg/day	死亡, 中止

mg)を2回に、既治療例では1日6カプセル(840mg)を3回にそれぞれ食後分服させた。投与期間は3カ月間を目標としたが、経過中死亡2例、食思不振、下痢などの副作用のため継続投与不能2例、途中来院しなかった症例1例の計5例では3カ月に満たず、これらはすべて既治療例であった。

また本剤投与中は、前立腺癌に対して直接影響をおよぼすような治療の併用は極力避けるようつとめたが、初回治療例の1例で治療開始26日目に除瘤術を、また既治療例の末期癌症例1例に5-FU 200mg/dayの投与を行なった。なお、消化器症状などの本剤投与による副作用に対しては胃腸薬を、また高血圧などの合併症に対してはそれぞれの治療薬を適宜併用した。

2. 経過観察および効果判定

本剤の臨床効果は、下記の観察項目について経時的にモニターし、別途に定められた判定規準により評価した(カッコ内の日時は評価時期を示す)。

1) 自覚症状：

ii) 排尿困難(2週ごと)

排尿困難の程度を下記の4段階に分類する。

++…尿閉を含む重篤症状

+…中等度症状

±…軽度症状

—…症状なし

ii) 排尿回数(2週ごと)

夜間(就眠時より起床時まで)の排尿回数。

iii) 疼痛

癌転移に起因すると思われる疼痛をきたしているものについては、下記の4段階に分類する。

++…激痛のため運動が制限され、ほぼ常時鎮痛剤の投与を必要とする。

+…中等度の疼痛で時々鎮痛剤の投与を必要とする。

±…軽度の疼痛で自制可能。

—…疼痛なし。

2) 他覚的所見

i) 残尿量(1カ月ごと)

残尿量の実測値で比較検討する。

ii) 前立腺触診所見(1カ月ごと)

指診により前立腺腫の大きさを下記の5段階に分類する。

超鶏卵大, 鶏卵大, 小鶏卵大, 鳩卵大, 雀卵大

また、硬度についても下記のごとく4段階に分類した。

++…高度

+…中等度

±…軽度

—…正常

上記の所見を含め、浸潤度および硬さの範囲を模式的に図示して局所所見を評価した。

iii) レントゲン検査 (前, 後)

投与前および投与開始3ヵ月後に尿道膀胱造影を施行して総合的に評価する。また、骨、肺その他転移巣を有しているものについては、同様に投与前後にレントゲン撮影を行なって比較する。

なお、骨転移を有するもので、骨シンチグラフィを施行した症例については、これを評価の対象とした。

iv) 酸フォスファターゼ (ACP) (2週～1ヵ月ごと)

投与開始後1ヵ月間は2週ごとに、以後は1ヵ月ごとに血清酸フォスファターゼ (ACP) およびその前立腺分画 (PSAP) を酵素法により測定して実測値を比較した。

v) 組織学的所見 (前, 後)

初回治療例において投与前後に生検標本の得られたものでは、投与後の組織学的な退行変性所見を薬剤の効果の指標とした。

vi) その他

上記の他覚的検査所見以外に、内視鏡検査、IVPなどに所見を有するもの、また転移巣の直接の計測値、血清アルカリフォスファターゼ (ALP) またはLDHの上昇など原病巣または転移巣のマーカーとなる所見を有するものについては、可能なかぎり追跡して効果判定のひとつの指標とした。

3) 副作用

本剤の薬理作用ないしは副作用を検索するため下記の理学的所見、検査成績を経時的に比較検討した。

下肢浮腫、消化器症状 (腹痛、下痢、食欲不振、胸やけ) および乳房変化 (腫脹、疼痛、色素沈着) を高度 (++)、中等度 (+)、軽度 (±)、症状なし (-) の4段階に分けて2週ごとに観察チェックした。

また、投与前および投与後1ヵ月に心電図検査を施行して循環器系への副作用を検討したほか、ACPの測定と同一時期に検尿、血沈、末梢血一般検査や出血・凝固時間の測定、また肝・腎機能について他の routine の生化学検査を併せて施行した。

総合評価の判定は、上記の自・他覚所見の推移を中心とし、これに活動性などを考慮して治療開始より原則として3ヵ月後 (治療期間がこれに満たぬものについては最終受診時) に、著効、有効、やや有効、無効の4段階評価を行なった。判定に際して、厳密な基準は設定しなかったが、Estracyt 研究会小委員会の申し合わせに基づき、自・他覚所見とも明らかな改善を認

めたものを「著効」、いずれか一方のみに明らかな改善を認めたものを「有効」、自・他覚的に改善の軽微なものや、明らかな進展 (progression) がみられなかったものは「やや有効」、悪化または進行を阻止できなかったものを「無効」とした。

結 果

1. 治療成績

治療成績の総括は Table 3 に示したが、初回治療例は4例とも自・他覚所見の著明改善がみられ、著効3例、有効1例と判定された (Table 3)。

既治療例では、著効、有効とも各1例で、有効以上の症例は9例中2例 (22.2%) と、初回治療例に比べて有効性が低かった。またこの「著効例」 (症例4 JS) は、その後の Estracyt 投与継続に対し9ヵ月目に再燃し、自・他覚所見とも治療前の状態に悪化した。また、「有効例」 (症例3 GK) では、触診上硬結が

Table 3. 総合効果判定

	著 効	有 効	稍有効	無 効	計
初 回 治 療	3 (75.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4
既 治 療	1 (11.1%)	1 (11.1%)	3 (33.3%)	4 (44.4%)	9
計	4 (30.8%)	2 (13.4%)	3 (23.1%)	4 (30.8%)	13

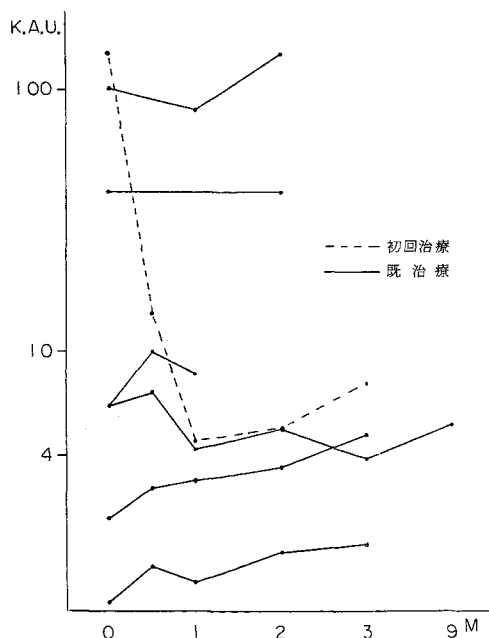


Fig. 2. Stage D 7 症例の Estracyt 投与にともなう血清 ACP 値の変動

ほとんど触れなくなるなど局所所見の改善は顕著であったが、自覚症状の改善はみられなかった。その他、やや有効と判定されたものは3例（33.3%）（症例1, 5, 6）で、残る4例（44.4%）（症例2, 7, 8, 9）は無効であった。なお、無効症例のうち3例は副作用または死亡により3ヵ月間の服用が完遂されず、無効4例の平均服薬期間は平均52.8日で、やや有効以上の5例の平均111.4日に比べて短かった。

ACPの上昇を示した7例の治療に伴う酵素活性の変動はFig. 2に示したが、初回治療例の1例の著明な下降と、既治療例2例での低下傾向が認められた以外、不変あるいは上昇傾向を示した（Fig. 2）。

Estracytを投与した例の副作用を検討したところ、6例（46%）に下痢、食思不振、胸やけ症状などの消化器症状をきたし、うち2例は投与後25日目および14日目に投与を中止せざるをえなかったが、2例とも既

治療の末期進行癌症例であった。その他1例に一過性に下肢の浮腫を来したが利尿剤の併用によってまもなく消退し、以後見られなかった。本剤のestrogen作用に基づく女性乳房化は程度の軽重はあったが初回治療全例にみられた（Table 4）。

また、投与前後の血液像および血液化学検査の比較では、初回治療4例中1例、既治療9例中4例、計13例中5例に赤血球系3因子の低下を認めたが、うち既治療4例はいずれも広汎な骨転移を有するstage D症例であるが、本剤投与が関与しているものと推察された（Table 5）。他の生化学検査では、1例の進行癌症例でGOTの軽度上昇傾向を認めた以外、本剤投与によって著変をみなかった。

つぎに、自・他覚所見の著明改善を認め、本剤投与後の組織像に興味ある所見を得た初回治療例の1例を紹介する。

Table 4. 副作用〈観察対象13例〉

消化器症状	6例（46%）	2例中止、4例適宜胃腸薬併用により治療継続
下痢、食思不振、胸やけ		
浮腫	1例（8%）	利尿剤併用により軽快
下肢		
乳房変化（初回治療）	4例（100%）	1例軽度腫脹、色素沈着、疼痛

Table 5. 投与前後の血液像および血清酵素値*の変動

対 象	項目 正常値 時期 No.	ALP		GOT		Hb		RBC		WBC		PLT		備 考
		30-85($\frac{\mu}{ml}$)		26-60($\frac{\mu}{ml}$)		14-18(g/dl)		400-550($\frac{10^4}{mm^3}$)		4-10($\frac{10^3}{mm^3}$)		15-28($\frac{10^4}{mm^3}$)		
		前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	
初 回 治 療	1	14	47	43	53	13.3	10.6	420	326	5.8	5.6	23.2	29.4	赤血球因子の低下を認む。 ALP異常高値は骨転移による。 投与による低下傾向をみる。
	2	54	60	51	53	15.0	13.7	524	457	7.1	7.5	24.8	26.3	
	3	593	422	14	27	11.9	12.3	377	374	8.7	7.6	20.1	21.6	
	4	114	97	53	49	15.7	13.2	498	423	5.7	6.7	29.6	23.2	
既 治 療	1	155	130	60	66	10.4	11.9	306	351	7.1	7.9	21.5	21.2	赤血球因子の低下を認む。 貧血傾向を示す。 貧血傾向を示す。 進行癌による貧血。 GOTの上昇傾向。
	2	65	86	60	48	11.5	13.1	304	358	6.6	5.8	14.7	15.5	
	3	49	38	51	65	11.3	11.1	348	343	4.0	7.7	18.8	20.8	
	4	101	123	122	48	12.8	10.6	373	316	10.4	10.3	25.1	24.6	
	5	114	116	41	37	12.3	8.9	390	276	10.6	11.2	39.0	20.7	
	6	314	297	262	262	10.6	11.4	321	318	4.0	4.1	17.1	10.8	
	7	261	261	41	56	11.2	8.3	355	273	7.5	7.0	15.0	29.7	
	8	6	7	13	10	8.4	7.6	281	251	4.6	4.7	14.8	24.9	
	9	20	40	20	64	9.0	10.1	311	335	5.0	10.4	-	15.6	

* ACP活性はFig. 2に示す

症例 G. K. 70歳 (No. 2—Table 1)

患者は、2～3年前からときどき頻尿、排尿痛をきたすことがあったが放置していた。発作性頻脈症に対する検索中、たまたま経直腸指診で前立腺の異常を指摘され、1977年8月30日当科外来を紹介された。

経直腸触診では、前立腺はおよそ鶏卵大、左葉を中心に硬度を増し、諸検査成績と併せ一部被膜外浸潤を伴う前立腺癌 stage C と診断された。1977年9月12日よりただちに Estracyt 1日4 Cap. (560 mg) の内服を開始したが、自覚症状の消失とともに、触診では前立腺は著明に縮小し、およそ鳩卵大、左葉にわずかに硬結を触れるのみとなった。なお、前立腺性酸フォスファターゼは投与前後を通じて正常範囲内で、また排尿困難は自覚せず、残尿量にも特記すべきものはなかった。

投与前後の尿道膀胱造影 (UCG) を比較してみると投与前後部尿道の延長と、前立腺左葉の膀胱内突出が著明であるが (Fig. 3 矢印)、投与67日目の UCG では前立腺の突出像は消失し、膀胱頸部は平坦化している (Fig. 4)。

この症例でさらに顕著な変化がみられたのは組織像であった。Fig. 5 は、投与前の生検標本で、異型性の少ない細胞より成る中等度ないしは高度分化型腺癌を呈し間質への浸潤はみられない (Fig. 5)。投与3カ月

後の組織学的検査では、間質の増生と、腺腔基底膜に沿って単層の核濃縮を伴った萎縮した腺上皮が配列されている。何よりも特異的な変化は、ほぼすべての腺腔は顕著な扁平上皮化生をきたした細胞で充たされていることであって、従来の estrogen 単独投与ではまず見られない所見である (Fig. 6, 7)。

基礎実験

臨床実験と併行して、ヌードマウスを用いた in vivo 実験系を用いて、Estracyt のヒト前立腺癌由来細胞 EB 33 腫瘍に対する抗腫瘍効果を検討した。

実験の対象とした EB 33 細胞の前立腺上皮としての特性³⁾ や、実験方法の詳細⁴⁾ はすでに報告したので省略するが、ヌードマウス背部皮下に移植された EB 33 腫瘍におよぼす影響を増殖曲線および組織学的所見によって検討した。

Fig. 8 は対照群20匹のヌードマウスの腫瘍増殖曲線で、腫瘍は移植後5～7日より40日目にわたって、半対数グラフ上で $r=0.9871$ と相関係数のきわめて高い直線相を示しつつ増殖することが明らかとなった。したがって、この期間内で薬剤投与群の腫瘍増殖曲線と比較し、両群で有意差検定を行なうことによって薬剤の効果が正当に評価される訳である (Fig. 8)。

ヌードマウス6匹を1群とし、Estracyt 20 mg/kg

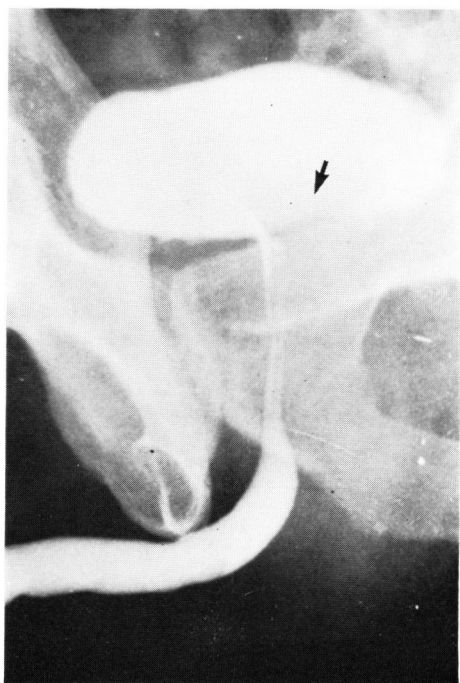


Fig. 3. 初回治療例. G. K. 70歳. 投与前の UCG で前立腺左葉の腫大と膀胱内突出をみる。

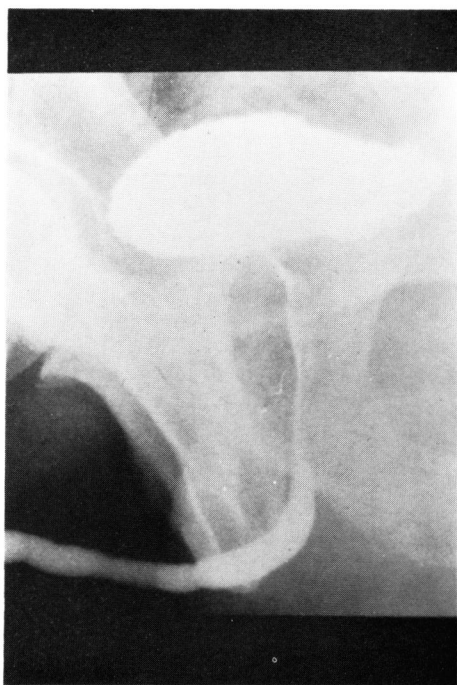


Fig. 4. 同症例. 投与開始67日目の UCG. 上記の所見は改善されている。

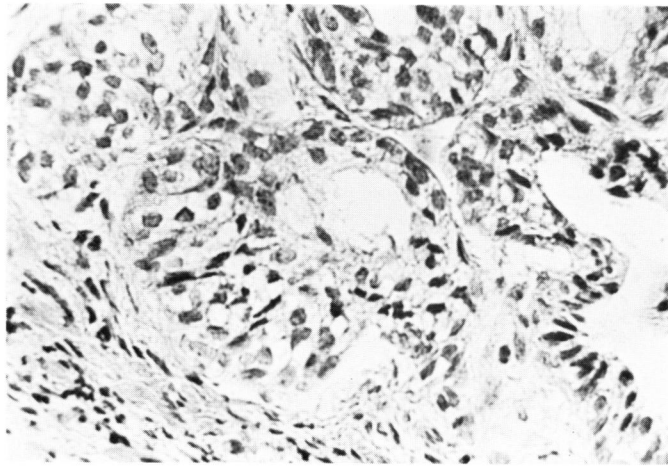


Fig. 5. 同症例の治療前の生検による病理組織所見 (HE×400). 中等度ないし高度分化型腺癌の所見を示す.

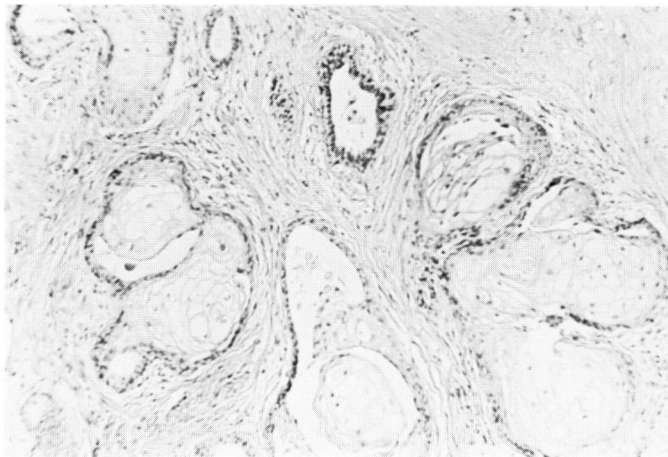


Fig. 6. 同症例の Estracyt 3 カ月投与後, 生検による病理組織所見 (HE×150). 間質の増生および腺腔基底膜に沿って配列する一層の変性した上皮細胞と腺腔内に著明な扁平上皮化生をきたした細胞の集団がみられる.

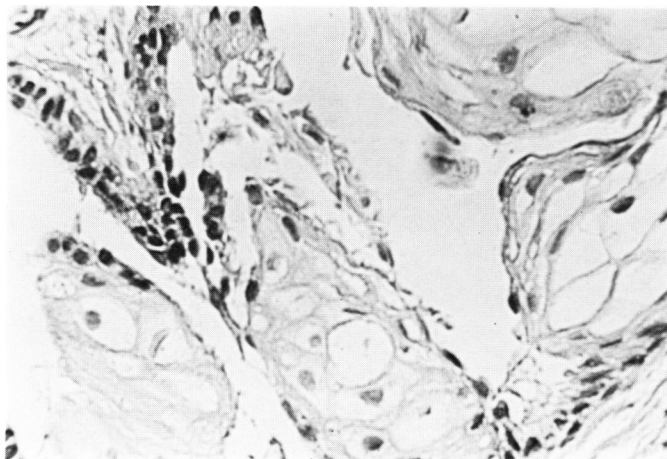


Fig. 7. 同上 強拡大 (HE×400).

Control growth curve

(n = 20)

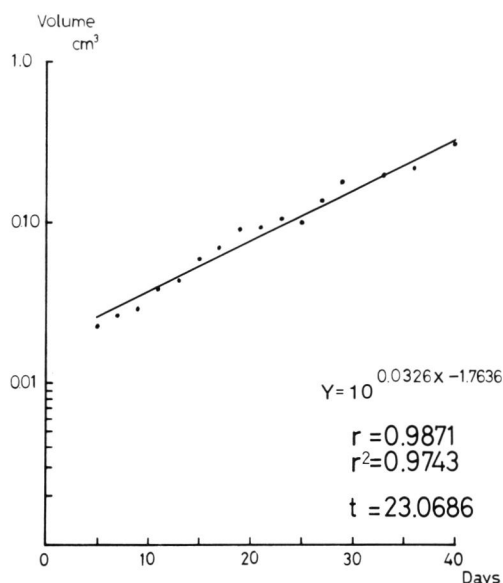


Fig. 8. 対照群20匹のヌードマウスでの EB 33 腫瘍の腫瘍増殖曲線。半対数グラフ上で移植後6日目頃より40日目にわたって相関係数の高い直線相となって増殖する。

Estracyt

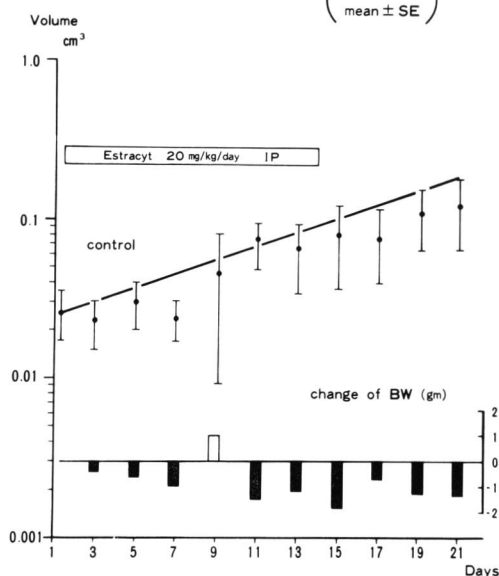
(n = 6
mean ± SE)

Fig. 9. Estracyt 20 mg/kg 連日14日間投与による6匹のヌードマウスでの EB 33 腫瘍の増殖曲線(平均値±SE)と、平均体重の変動。

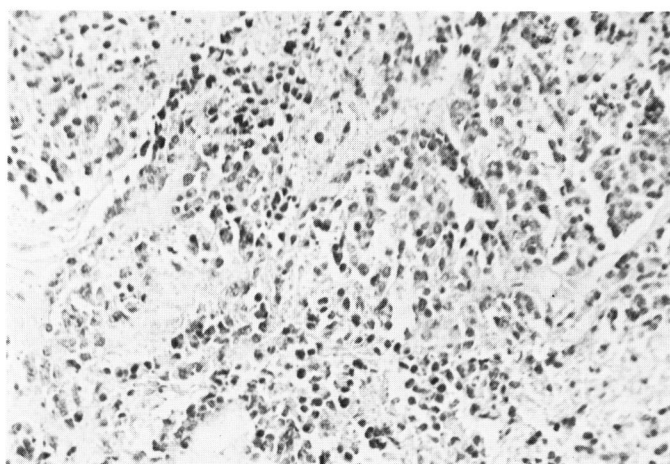


Fig. 10. 対照群ヌードマウスの EB 33 腫瘍の病理組織所見 (HE×150)。多数の分裂期細胞をもつ未分化癌の像を示す。

を連続14日間投与したところ、Fig. 9 に示すごとく、腫瘍は対照群にくらべ全般的に増殖が抑制される傾向にあったが、有意の抑制ではなかった。なお、被検群ヌードマウスの平均体重減少は2g以下であり、本剤の副作用は軽度と考えられる (Fig. 9)。

一方組織学的検索では、Fig. 10 に示す対照群の

EB 33 腫瘍は、多数の分裂期細胞をもつ active な未分化癌であるのに対し (Fig. 10)、これに対応する日時の Estracyt 20 mg/kg 10日間投与後の EB 33 腫瘍の組織像は、分裂期細胞は散在するものの、細胞の多くは核クロマチンの偏在、細胞質の膨化、および一部角化傾向などの退行変性がみられた (Fig. 11)。

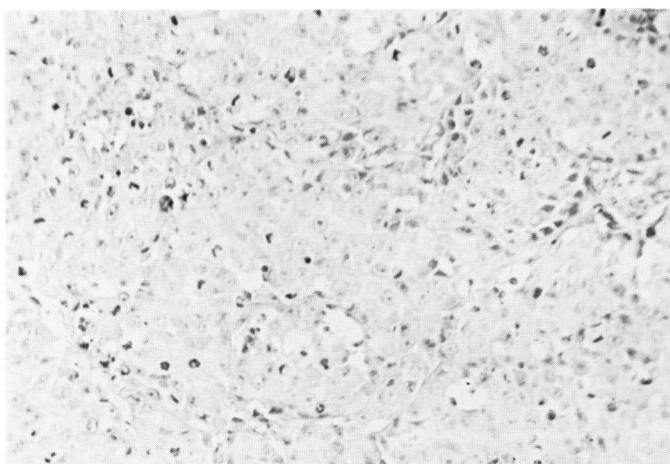


Fig. 11. Fig. 10 の対照群に対応する Estracyt 20 mg/kg 10日間投与後の EB 33 腫瘍の病理組織所見 (HE×10). 分裂期細胞はかなり見られるが、他の多くの細胞では細胞質の膨化、および一部角化傾向などの所見を示す。

考 察

前立腺癌の治療は、1941年 Huggins の提唱した除勢術および estrogen 投与による抗男性ホルモン療法が主流を占めてきたが、近年この治療法に対する見直しが必要とされているのは周知のとおりである。その引き金となったのは、Veterans Administration Hospital グループの報告^{5,6)}によって、diethylbesterol の主として心血管系への副作用が喧伝されたことによるのであろうが、抗男性ホルモン療法に反応しない症例や、治療経過中に再燃する症例に遭遇し、一方では前立腺癌の生物学的特性や抗男性ホルモン療法の作用機序が明らかになるにつれ、この治療の限界が次第に認識されるに至った背景があるからである。前立腺癌は、その組織学的所見で、個体差とともに同一個体においてさえ多彩な像を呈することも稀でない。したがって、他領域の癌、たとえば乳癌において陽性細胞と陰性細胞の混在がみられるのと同様、前立腺癌においても AR 陽性および陰性の2つの異なったクローン、すなわち androgen dependent な細胞集団と independent (autonomous) な細胞集団がもともと存在していることは容易に想像される。ホルモン治療に対する反応の差異は2つの細胞集団の比率によるであろうし、再燃という事実も、治療に従って androgen dependent な集団が脱落し autonomous な集団が overgrow するためであるとするのが妥当であろう。

このような観点から、著者はかねてより再燃した前立腺癌の化学療法はできるかぎり早い時期に開始されるべきことを強調してきたが^{4,7)}、最近、特に米国に

おいて、非限局病変の症例については最初から cytotoxic drug の併用が試みられんとするものも上記の考えに基づくのである。

このような折、著者は estradiol-17 β と nitrogen mustard の結合化合物で、前立腺癌に対して内分泌療法と化学療法の両者の synergic action を期待して開発された Estracyt (Fig. 1) の臨床試験の機会を得たのである。試験は、Estracyt 研究グループの一環として施行され、研究成果の総括はすでに発表されているが²⁾、本編では自験13例の詳細を投与後の特異な組織像を呈した1例を含めて報告し、また著者のもつヌードマウス実験系で本剤の抗前立腺腫瘍効果を検討した結果を併せ報告した。

Estracyt の代謝、生体内動態および作用機序については、すでに多くの研究成果が発表されてきたが、まとめてみるとつきのごとくである。

腸管より吸収された Estracyt は、血中にて脱磷酸化され dephosphorylated Estracyt となり、その一部は肝において 17 β -dehydrosteroid dehydrogenase の作用により estrone-cytotoxic compound になるといわれている⁸⁾。一方、前立腺における分布は、大部分が dephosphorylated Estracyt および estrone-cytostatic compound であり、また遊離の estrone, estradiol-17 β も少量ながら存在することが明らかにされている⁹⁾。さらにヒト前立腺組織を用いた in vitro 実験で、Estracyt の開裂による estradiol-17 β と carbamate nitrogen mustard^{10,11)} の生成がみられ、この carbamate ester はさらに開裂して nitrogen mustard の生成が示唆されたという¹¹⁾。このような結果から、

Estracyt の前立腺癌治療剤としての特色は、つぎのように要約される。

1. 本剤の estradiol moiety は target organ への carrier として働き、前立腺へ高濃度に分布させる。

2. 前立腺に集積した Estracyt (dephosphorylated) は、終局的には estradiol-17 β と nitrogen mustard に代謝され、estrogen 作用とアルキル化剤としての cytotoxic な作用を同時に発揮することが期待される。したがって、ホルモン治療の抵抗例や再燃例に対して有効性が期待できる。

3. 肝において代謝され生成した estradiol, estrone も一部流血中に入り、前立腺においてホルモン作用を示すと考えられる（同時に生成される nitrogen mustard の消長については明らかでない）。

前述のとおり、前立腺癌が hormone dependent 細胞集団と independent 細胞集団とから成り立っていることは間違いないようであり、この点からも、両方への効果が期待される Estracyt は、治療薬としてさぶる合理的な薬剤であるといえる。

著者の Estracyt による臨床治験例は、初回治療例 4 例、既治療例 9 例の計 13 例であるが、前者で 100%、後者で 55.6% の改善率（やや改善以上）がえられた。これは Estracyt 全国集計²¹にみる、試験 I（初回治療 110 例）での 74%、試験 II（既治療 78 例）での 28% の改善率にはば匹敵する傾向を示した。欧米での臨床試験においては、Andersson の集計¹²⁾によると初回治療例で 83%、既治療例では 55% の改善が得られたとしているが、いずれも初回治療症例における有効率は 80% 前後とほぼ一致している。本邦例において既治療例での有効率がかなり低いのは、“既治療”すなわち、先行する estrogen 療法に対する再燃例の占める頻度の差異によるものと想像される。本剤の有用性のひとつとしてあげられる再燃癌に対する効果は、現在までのところ厳密には明らかでないが、ホルモン依存性の喪失の本体が、著者が前述したとおり細胞集団のうち autonomous clone の overgrowth とするなら、Estracyt の再燃癌に対する有効率は、cytotoxic moiety である nitrogen mustard の前立腺癌に対する有効率と考えられる 39%¹³⁾に近いものであろう。

なお、本剤投与によってもたらされる副作用として、13 例中 5 例に赤血球 3 因子の低下ないしはその傾向を認めたが、このために投与中断にいたった症例はなかった。白血球および血小板数にはほとんど影響を与えなかったことから、この貧血傾向は Estracyt のもつ estrogen 作用に起因するものと考えられる。いずれにせよ、投与の対象となる患者は高齢者が多く、

さらに広汎な骨転移を有しているものが多いことを考慮すると、投与に際しては細心の注意が必要であろう。その他の血液生化学的検査では著変を認めず、胃腸障害に対処しつつ投与すれば比較的安全に投与継続が可能であると考えられる。

Estracyt の臨床効果が、単に構成部分である estradiol のホルモン作用のみによらないことはすでに明らかにしてきたが、自験例において供覧したごとく、Estracyt 投与後前立腺の萎縮とともに、組織学的検索において単に estrogen 効果のみでは説明されない細胞の萎縮と著明な扁平上皮化生を認めた 1 例を経験している。長船¹⁴⁾も、Estracyt 560 mg/day 6 週間投与後に前立腺全摘を行なった 46 歳男子で、広範な壊死巣と巨細胞の出現を組織学的に証明し、この変化は本剤の cytotoxic moiety によってもたらされたものであろうと推定している。

またヌードマウスを用いた基礎実験においても、Estracyt 20 mg/kg 投与後 10 日目の EB 33 腫瘍の組織学的検索で、腫瘍細胞の退行変性と一部角化傾向を認めたが、この腫瘍は diethyl stilbesterol diphosphate 投与によっても、増殖曲線や組織学的所見にほとんど影響をきたさぬことはすでに明らかにされており¹⁵⁾、かかる変化は Estracyt のもつ cytotoxic な作用によるものと考えざるをえない。ただし、増殖曲線実験では、EB 33 腫瘍がホルモン依存性をほとんど喪失しているためか、20 mg/kg 14 日間の連続投与によっても、全般的に増殖は抑制されるものの、対照群との間に有意差は認められなかった。腫瘍組織内への Estracyt 分布の検索や、投与方法の変更による実験の継続が今後の課題となるであろう。

Estracyt の代謝、作用機序については前述のとおりかなり明らかとなってきたが、局所で開裂した後の nitrogen mustard の calbamate ester の動態や、組織のホルモン依存性の相違と本剤の取り込みとの相関などについて、臨床以上に必要とされる情報が今後解明されるべき 1、2 の未知の点があり、さらに新しい研究成果が期待されるところである。

ともあれ本剤は新しいタイプの前立腺癌治療薬として注目され広く使用されつつあるが、長期間の follow up による予後や、本剤の正しい適応が近い将来明らかにされるであろう。

ま と め

1. 新規前立腺癌治療剤 Estracyt の臨床効果を初回治療例 4 例、既治療例 9 例を対象に検討した。併せて実験的にもヌードマウスにおけるヒト前立腺腫瘍

(EB 33) に対する影響について検討した。

2. 臨床効果として、初回治療の4例全例に、既治療の9例中5例(55.5%)に何らかの改善効果を認めた。

3. 投与前後の組織学的検索で、estrogen 効果のみとは考えられない腫瘍細胞の著明な角化、萎縮を伴う退行変性所見を認めた。

4. ノードマウスを用いた in vivo 実験で、本剤投与により組織学的には上記の所見に近い変性を認めた。しかし、腫瘍の増殖抑制は対照群にくらべて有意差はなかった。

5. 本剤の作用機序に関する考察からも、本剤はestrogen 作用と cytotoxic 作用をもつことが明らかであり、前立腺癌の生物学的特性にかんがみ、本剤は注目すべき治療薬剤と考える。

6. 副作用は約半数に消化器障害、1例に浮腫、および初回治療全例に女性化乳房を認めた。一方、血液検査において4例の貧血ないしはその傾向を認めたほかは著変はなかった。

文 献

- 1) Nagel, R. and Kölln, C.P.: Treatment of advanced carcinoma of the prostate with Estracyt. *Prostatic Disease*, pp.267~283, Alan R. Liss, Inc., New York, 1976.
- 2) 高安久雄・ほか: Estracyt 研究グループ: Estracyt の前立腺癌に対する治療効果に関する臨床的検討. *西日本泌尿*, **42**: 715~731, 1980.
- 3) Okada, K. and Schroeder, F.H.: Human prostatic carcinoma in cell culture. Preliminary report on the development and characterization of an epithelial cell line (EB 33). *Urol. Res.*, **2**: 111~121, 1974.
- 4) 岡田謙一郎・吉田 修: ノードマウスを用いた非ホルモン性抗癌剤による前立腺癌化学療法に関する研究. *泌尿紀要*, **25**: 993~1007, 1979.
- 5) Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: Treatment and survival of patients with cancer of the prostate. *Surg. Gynec. & Obst.*, **124**: 1011~1017, 1967.
- 6) Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: Factors in the prognosis of carcinoma of the prostate: A cooperative study. *J. Urol.*, **100**: 59~65, 1968.
- 7) 岡田謙一郎: 前立腺癌の化学療法と放射線治療. *泌尿紀要*, **25**: 453~456, 1979.
- 8) Tritsh, G.I. et al.: Estracyt (NSC-89199) as a substrate for phosphatases in human serum. *Invest. Urol.*, **12**: 38~39, 1974.
- 9) Høisaster, P.A.: Studies on the conversion of oestradiol linked to a cytostatic agent (Estracyt) in various rat tissues. *Acta Endocrinol.*, **82**: 661~672, 1976.
- 10) Kadohama et al.: Estramustine phosphate: Metabolic aspects related to its action in prostatic cancer. *J. Urol.*, **119**: 235~239, 1977.
- 11) 杉山 信・ほか: Estramustine phosphate disodium (EMP) の分布、代謝について. *医薬品研究*, **11**: 588~610, 1980.
- 12) Andersson, L.: *Prostatic disease*, pp.267~283, Alan R., Liss, Inc., New York, 1976 より引用
- 13) Carter, S.K. and Wasserman, T.H.: *The Chemotherapy of Urologic Cancer*. *Cancer*, **36**: 729~747, 1975.
- 14) 長船匡男・ほか: KES-504 (Estracyt) による前立腺癌の組織学的変化について. *泌尿紀要*, **24**: 429~434, 1978.
- 15) 吉田 修: ノードマウスへの異種移植ならびに細胞培養によるヒト前立腺癌への各種治療法の生物学的検討. 厚生省前立腺癌班研究報告(第2報), 1978.

(1981年1月16日迅速掲載受付)